

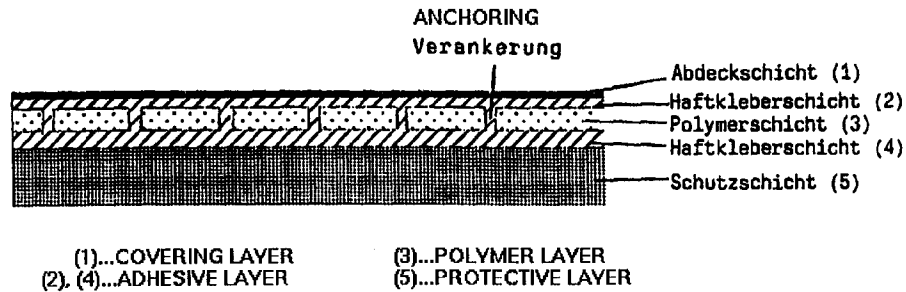


PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/61007</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Dezember 1999 (02.12.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03554</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Mai 1999 (25.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 23 027.3 22. Mai 1998 (22.05.98) DE 198 44 079.0 25. September 1998 (25.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NOVOSIS PHARMA AG [DE/DE]; Frankfurter Ring 193a, D-80807 München (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Frankfurter Ring 193a, D-80807 München (DE).</p> <p>(74) Anwalt: BIAGOSCH, Stephan; Grafinger Strasse 2, D-81671 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: TIMED-RELEASE TRANSDERMAL SYSTEMS CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: ZEITGESTEUERT FREISETZENDE WIRKSTOFFHALTIGE TRANSDERMALSYSTEME



(57) Abstract

The invention relates to a transdermal system comprising a) a covering layer (1), b) a polymer layer (3) containing an active ingredient, c) an adhesive layer (4) which possibly contains an active ingredient, and d) a protective layer (5). The invention is characterized in that the polymer layer (3) containing an active ingredient comprises hydrophilic and/or water-soluble polymers.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermalsystem, umfassend: a) eine Abdeckschicht (1), b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und d) eine Schutzschicht (5), dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Zeitgesteuert freisetzende wirkstoffhaltige Transdermalsysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Transdermalsysteme mit zeitgesteuerter Freisetzungseharakteristik. Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können, einmal auf die Haut aufgebracht, ihren Wirkstoff in zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Stufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgeben. Dadurch können dem Organismus, anders als bei Systemen des Stands der Technik, zu unterschiedlichen Zeiten während des Applikationsintervalls unterschiedliche Wirkstoffmengen verabreicht werden.

Die transdermale Gabe von Medikamenten mittels transdermalen therapeutischen Systemen („Pflaster“) ist heute Stand der medizinischen Anwendungen. Es werden erfolgreich solche Wirkstoffe mit Pflastern verabreicht, bei denen für die Wirksamkeit des Arzneimittels ein gleichförmiger Blutspiegelverlauf erwünscht ist. Zu dieser Kategorie gehören Wirkstoffe wie Estradiol, Clonidin, Fentanyl, Scopolamin, Flurbiprofen, Diclofenac etc. Die pharmakologische Wirkung dieser Wirkstoffe bleibt auch dann erhalten, wenn sie über längere Zeit, z.B. einige Tage,

verabreicht werden. Diese Wirkstoffe können auf einfache Art und Weise in sog. Matrix-Pflaster eingebettet werden, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind: Matrix-Pflaster zeichnen sich vor anderen Pflastersystemen durch eine rein diffusionsgesteuerte Wirkstofffreisetzung aus, die nach der von Higuchi aufgestellten Diffusionsgleichung, 2. Wurzelgesetz (Gl. 1), beschrieben werden kann.

$$dQ_t = \frac{1}{2} k_1 A t^{-\frac{1}{2}}$$

(Gl. 1)

Q	Arzneistoffmasse
k_1	Liberationskonstante
A	Fläche
t	Zeit

Für homogene Matrices ist k_1 entsprechend Gl. 2 einzusetzen

$$k_1 = \left[D c_s \left(\frac{2M_0}{V} - c_s \right) \right]^{-\frac{1}{2}}$$

Gl. 2

D	Diffusionskoeffizient in Matrix
c_s	Sättigungskonzentration Arzneistoff in Matrix
M_0	Wirkstoffmenge in Matrix, t=0
V	Matrixvolumen

Dieser Gleichung (1), der Grundgleichung für alle matrixkontrollierten Arzneiformen, ist zu entnehmen, daß die Wirkstoffabgabe zur Quadratwurzel der Zeit umgekehrt proportional ist, d.h. die freigesetzte Menge mit der Zeit stetig abnimmt. Für die resultierenden Blutspiegel ergibt sich hieraus prinzipiell ein stärkerer Anstieg direkt nach der Applikation und ein stetiger Abfall über den gesamten Applikationszeitraum.

Ein erneuter Anstieg der Blutspiegel ist nur nach Auswechseln des Pflasters durch ein unverbrauchtes zu erreichen.

Eine komplizierter aufgebaute Variante von Transdermalsystemen ist die der Membranpflaster (z.B. DE 2 135 533, Alza Corp.). Sie sind mit dem Ziel einer zeitkonstanten Wirkstoffabgabe konstruiert worden. Die Freisetzung von Wirkstoffen wird in Gl. 3 (Permeation aus Reservoir durch Membranen) beschrieben.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a q}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m}$$

Gl. 3

dQ/dt	Liberationsgeschwindigkeit
$K_{m/r}$	Verteilungskoeffizient Membran/Reservoir
$K_{a/m}$	Verteilungskoeffizient Haftschrift/Membran
D_m	Diffusionskoeffizient in Membran
D_a	Diffusionskoeffizient in Haftschrift
q	Wirkstoffmenge
h_m	Dicke der Membran
h_a	Dicke der Haftschrift

Auch nach dieser Gleichung ist die Wirkstoffabgabe stetig und bei langen Zeiten, q wird kleiner, monoton abnehmend. Im Falle des - unerwünschten - Risses der Membran kann es zu einem Dose dumping kommen, einem Freisetzungsimpuls, bei dem aber keinerlei Kontrolle über die Freisetzung ausgeübt werden kann.

Neben Wirkstoffen, die eine kontinuierliche Verabreichung während eines längeren Zeitraums ermöglichen, sind aber auch Wirkstoffe bekannt, die während der Applikationsperiode variable Blutkonzentrationen erfordern. Die bekanntesten Beispiele dafür, die auch in Transdermalsystemen angeboten werden, sind

Nitroglycerin, Nicotin und Testosteron. Nitroglycerin führt bei kontinuierlicher Zufuhr nach einigen Stunden zu einem durch Toleranzentwicklung eintretenden Wirksamkeitsverlust. Während der ersten Jahre der Vermarktung der Produkte trug man diesem Umstand nicht genügend Rechnung, so daß diese Art der Therapie mit Nitroglycerin in Fachkreisen nur eine geringe Akzeptanz fand. Entsprechend neueren Therapieerfahrungen werden heute die Pflaster nur ca. 10 - 12 Stunden appliziert, dann zur Schaffung einer Regenerierungsphase abgenommen, so daß abends kein Schutz durch Nitrate gegeben ist. Gerade in den frühen Morgenstunden treten jedoch gehäuft Anfälle von Angina pectoris auf. Bei dieser Applikationsart ist dann kein Schutz gewährleistet, es sei denn, die Patienten applizieren die Pflaster vor dem Aufstehen.

Die auf dem Markt befindlichen Pflaster für Nitroglycerin berücksichtigen diesen tageszeitlich variierenden Wirkstoffbedarf nicht.

Die Applikation nikotinhaltiger Pflaster soll zur Raucherentwöhnung beitragen. Die stimulierende Wirkung des Nikotins entfaltet sich bei dem plötzlichen Anstieg der Nikotinkonzentration im Blut beim Rauchen einer Zigarette o.ä. Die im Handel befindlichen Matrix-Nikotinpflaster können aber nur einen zeitkonstanten Blutspiegel erzeugen, der nicht den individuellen Nikotinbedarf des Rauchers decken kann.

Testosteron wird dem Organismus physiologischerweise in einem circadianen Rhythmus systemisch zur Verfügung gestellt. In den Morgenstunden um ca. 8:00 Uhr ist seine Blutkonzentration am höchsten, sinkt dann gegen Mittag auf ein relatives Minimum, um nachmittags wieder leicht anzusteigen. In der Nacht sind die Blutspiegel am geringsten. In der WO A 9210231 und in der DE 195 17 145 werden transdermale Systeme beschrieben, die

morgens appliziert relativ rasch zu einem Blutspiegelpeak führen, der gegen Nachmittag wieder absinkt. Der zweite Peak am Nachmittag kann mit diesen Systemen nicht erzielt werden. Bei dem zitierten Stand der Technik handelt es sich um Reservoirsysteme, bei denen die Wirkstofffreisetzung direkt nach der Applikation beginnt. Das Wirkstoffreservoir besteht im wesentlichen aus alkoholischen Wirkstofflösungen, die durch poröse Membranen in die Haut diffundieren. Dabei steht die mit Wirkstofflösung gesättigte Membran direkt mit der Haut in Kontakt. Derartige Systeme sind schwierig herzustellen und sehr teuer.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, ein auf Standardmaschinen herzustellendes, preiswertes Matrix-Transdermalsystem zur Verfügung zu stellen, das den Anforderungen an den zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers gerecht wird.

Insbesondere soll es das System ermöglichen, dem menschlichen oder tierischen Körper in variabler Weise Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird daher ein Transdermalsystem bereitgestellt, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4),
- und
- d) eine Schutzschicht (5),
- dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile Polymere umfaßt.

Das erfindungsgemäße System weist den Vorteil auf, daß die hydrophilen Polymere der Schicht (3) durch Hautfeuchtigkeit an- oder aufgelöst werden können, wodurch es zum vollständigen Zu-

sammenbruch der Schicht (3) kommen kann. Dann werden die Wirkstoffe stoßartig freigesetzt und an die Haut des Patienten abgegeben.

Durch Einstellung der Beladung, Dicke, Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. der Schicht (4) und gegebenenfalls auch der Schicht (3) kann der Zeitpunkt genau eingestellt werden, an dem es zu der Freisetzung des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches kommt.

Enthält auch die Schicht (4) einen oder mehrere Wirkstoffe, so wird beginnend mit dem Aufbringen des Systems auf die Haut langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben. Diese Phase kann bis zu dem Zeitpunkt dauern, an dem die stoßartige Wirkstofffreisetzung der Schicht (3) einsetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Polymere der Schicht (3) in Wasser löslich.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Schicht (3) Perforationen (Löcher) auf, durch die die Haftkleberschicht (4) mit der Abdeckschicht (1) in Kontakt treten kann. Dadurch wird die Haftung der Abdeckschicht (1) auf der Polymerschicht (3) verstärkt. Der Durchmesser der Löcher kann z.B. 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm betragen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2) aufweisen, die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.

Dieses System ist dann besonders vorteilhaft, wenn es zum Zusammenbruch der Polymerschicht (3) gekommen ist, da das Pflaster weiter seine Stabilität beibehält.

Insbesondere, wenn die Schicht (3) perforiert ist und Verankerungen durch die Perforation von Schicht (2) zu Schicht (4) führen, wird ein erheblicher Stabilitätsgewinn erzielt.

Enthält Schicht (2) einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann nach der stoßartigen Freisetzung durch Schicht (3) weiter langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben werden.

Die Abdeckschicht (1) umfaßt erfindungsgemäß an sich übliche Materialien wie ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Haftkleberschicht (4) und gegebenenfalls die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten.

Erfindungsgemäß sind der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar.

Als hydrophile Polymere kommen z.B. Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon in Betracht.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe können in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

Die Schutzschicht (5) kann eine an sich übliche, wiederablösbare Schutzschicht sein und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfassen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann so aufgebaut sein, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
 - b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
 - c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
 - d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind,
- wobei die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm und die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen kann.

Als Wirkstoffe kommen z.B. Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon in Betracht.

Somit kann das erfindungsgemäße Transdermalsystem z.B. zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen eingesetzt werden.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Haftschrift (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschrift (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende hydrophile Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschrift (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem besteht also aus einem mehrschichtigen Laminat, umfassend eine Abdeckschicht (backing, Schicht (1)), die wasserdampfundurchlässig, wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder wasserdampfdurchlässig sein kann, wie Polyurethan, oder ein Gewebe oder ein Vlies. Auf diese Abdeckschicht wird gegebenenfalls eine

druckempfindliche Haftkleberschicht (Verankerung, Schicht (2)), druckempfindliche Haftkleber sind jedem Fachmann hinreichend bekannt, entweder aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein, vorzugsweise ist sie wirkstofffrei. Auf diese Klebstoffschicht wird eine Schicht (Schicht (3)), umfassend oder bestehend aus einer Polymerschicht und einer in der Polymerschicht immobilisierten Wirkstofflösung oder -dispersion, aufgebracht. Das Polymer ist vorzugsweise ein wasserlösliches Polymer, wie Gelatine oder Celluloseester oder -ether. In das wasserlösliche Polymer (Polymerschicht (3)) wird z.B. eine nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder -dispersion eingebracht, die das alleinige oder einen Teil des gesamten Wirkstoffreservoirs bilden kann. Auf die Polymerschicht wird eine weitere Schicht (Schicht (4)) eines druckempfindlichen Haftklebers, die zum Fixieren des Systems auf der Haut vorgesehen ist, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein. Sie umfaßt oder besteht z.B. aus den dem Fachmann bekannten druckempfindlichen Haftklebern, die wiederum aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei aufgetragen werden können. Es können Verankerungen durch Löcher in der Polymerschicht (3) hindurchgezogen werden, um Schicht (2) mit Schicht (4) zu verbinden. Auf die letztgenannte Schicht wird eine wiederablösbare Schutzschicht (Schicht (5)), in der Regel eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier, aufgebracht, die vor der Applikation des Systems auf die Haut entfernt wird.

Zur Erläuterung der Funktionsweise des erfindungsgemäßen Systems können 4 Fälle unterschieden werden (s. Abb. 1):

i. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstofffrei

Da die Polymerwirkstoffschicht (Schicht (3)) aus einem oder mehreren wasserlöslichen Polymer(en) bestehen oder diese(s) umfassen kann, muß die Hautfeuchtigkeit in diese Schicht eindringen, sie an- oder auflösen, um den in ihr z.B. als Emulsionströpfchen immobilisierten Wirkstoff herausdiffundieren zu lassen. Der, z.B. je nach Beladungsgrad der Schicht (3), mehr oder weniger schnelle Zusammenbruch der Schicht führt zum stoßartigen Freiwerden einer großen Menge des Wirkstoffs, der schnell durch die Schicht (4) in die Haut eindringen kann.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Systems gegenüber den herkömmlichen Matrixsystemen besteht darin, daß nach Aufkleben des Systems auf die Haut über eine voreinzustellende Zeit keine Wirkstoffabgabe erfolgt, dann aber eine stoßartige Wirkstoffabgabe erfolgt. Die Voreinstellung der Zeit kann z.B. durch die Dicke der Schicht (4), deren Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. eingestellt werden.

ii. Schicht (2) ist wirkstoffhaltig, Schicht (4) ist wirkstofffrei

Nach dem unter i beschriebenen Erschöpfen der Polymerschicht (3) kann nun aus der Schicht (2) weiterer Wirkstoff nachdiffundieren und eine zweite kontinuierliche Freisetzungsperiode beginnen. Diese Ausbildung ist vorteilhaft für Wirkstoffe wie Testosteron einsetzbar, bei denen nach einem anfänglich schnellen Freisetzungsteil ein langsamerer kontinuierlich freisetzender Dosisteil benötigt wird.

iii. Schicht (2) ist wirkstofffrei, Schicht (4) ist wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Systems beginnt direkt nach der Applikation die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung aus der Schicht (4). Nach einer durch die Dicke und Zusammensetzung etc. der Schicht (4) bestimmten Verzögerungszeit beginnt die unter i beschriebene, schnelle Freisetzung des Wirkstoffanteils der Schicht (3). Diese Systeme können vorteilhaft dort eingesetzt werden, wo z.B. in Zeiten körperlicher Ruhe keine oder nur geringe Krankheitssymptome auftreten, aber zu Zeiten von beginnenden Aktivitäten diese Symptome deutlich stärker werden. Es ist z.B. für organische Nitrate bekannt, die bei der Behandlung von koronaren Herzkrankheiten verwendet werden, daß sie in den Morgenstunden, zur Zeit der häufigsten Herzanfälle, ihre höchste Wirksamkeit entfalten. In Phasen der relativen körperlichen Ruhe ist der Bedarf an Nitrat dagegen niedriger. Ein derartiges System könnte also abends appliziert werden, gibt dann nur relativ wenig Wirkstoff während der Ruhezeit ab, um morgens, nach der entsprechend eingestellten Verzögerungszeit, mehr Wirkstoff an den Körper abzugeben.

iv. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Transdermalsystems beginnt die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes nach der Applikation aus der Schicht (4), erreicht nach der Verzögerungszeit ihren Maximalwert, um nach Erschöpfen der Polymerschicht (3) wieder langsam und kontinuierlich aus der Schicht (2) fortgesetzt zu werden.

Herstellungsverfahren

Die druckempfindliche Haftschrift (Schicht (4)) wird - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die silikonisierte Schutzschicht (Schicht (5)) aufgetragen. Dabei kann die Schicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.a., aus Lösung oder Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm betragen. Der (die) darin enthaltene(n) Wirkstoff(e) kann (können) echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe einsetzbar.

In einem separaten Arbeitsgang wird die wirkstoffhaltige Polymerschicht (Schicht (3)) hergestellt, indem z.B. eine Lösung oder Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem nicht- oder schwerflüchtigen Lösemittel in eine wäßrige Lösung oder Schmelze eines hydrophilen Polymers einemulgiert wird. Die Emulsion wird auf einer Intermediärfolie ausgestrichen. Beim Erstarren der Emulsion bilden sich z.B. flüssigkeitsgefüllte Poren in der Polymerschicht. Diese Schicht wird nachgetrocknet und ergibt einen Film, in dem die Wirkstofflösung/Dispersion in immobilisierten Tropfen vorliegt. Dann kann die Polymerschicht mittels Stanzung mit Löchern mit Durchmessern von 0,1

bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm versehen werden. Danach kann die gelochte Polymerschicht unter Entfernen der Schutzfolie auf die Schicht (4) aufkaschiert werden.

Dann wird in einem weiteren Arbeitsgang die Schicht (2) - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die Abdeckschicht (Schicht (1)) aufgetragen. Dabei kann die Haftschrift aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.ä., aus Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 1 bis 300 μm , vorzugsweise 3 bis 100 μm betragen. Der darin enthaltene Wirkstoff kann echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe herstellbar. Nach Aushärten dieser Schicht wird sie auf die Polymerschicht (3) aufkaschiert. Dabei kann sich die Haftschrift durch die optional vorhandenen Stanzlöcher der Schicht (3) mit der Haftschrift (4) verbinden. Dadurch ist ein stabiler Verbund des Systems auch dann gewährleistet, wenn sich die Polymerschicht (3) während der Applikation des Systems vollständig auflösen sollte.

Nach Ausstanzen der entsprechenden Kontur aus dem Laminat ist das Transdermalsystem fertiggestellt.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
 - b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
 - c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
 - d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
- wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,

- in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei
- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

Das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem kann durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial gekennzeichnet sein.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

Ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem kann dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14)

und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststoffolie oder ein Silikonpapier ist.

Schließlich kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines Transdermalsystems gemäß der Erfindung zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

Beispiele

1. Testosteronhaltiges Reservoir Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Reservoirsystem in dem Testosteron in einem terpenhaltigen Pflanzenöl gelöst ist. In der Abbildung 1 ist die in vitro Hautpermeationscharakteristik dieses Systems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel dargestellt. Das Vergleichsbeispiel enthält kein die Wirkstoffpermeation zeitlich verzögerndes Element und stellt die Permeation des Testosteron durch eine reine Klebstoffmembrane dar. Die Testpräparate wurden auf die isolierte Haut von Nacktmäusen geklebt und die Wirkstoffdiffusion in bekannten Franz-Zellen untersucht. Es wird deutlich, daß nach einer Lagtime von ca. 15 Stunden die Wirkstofffreisetzung nahezu spontan einsetzt und eine Permeationsgeschwindigkeit wie die der Vergleichspräparation aufweist. Weitere Versuche ergaben, daß die Länge der Lagtime von der Dicke und Beschaffenheit der Lagtimeschicht abhängt.

1.1. Herstellung der Klebstoffschicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine silikonisierte Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 30 g/m² resultiert.

1.2. Herstellung der Lagtimeschicht

10 g Gelatine, 0,2 g Polysorbat 80, 4,02 g Glycerin und 25,8 g Wasser werden auf ca 80°C erhitzt. Die auf 50°C abgekühlte Gelatinelösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine von 45 g/m² resultiert.

1.3. Herstellung der Wirkstofflösung

Testosteron wird in einem terpenhaltigen Pflanzenöl bis zur Sättigung gelöst (Konzentration: 8,6%)

1.4. Herstellung des Transdermalsystems

Aus der Lagtimeschicht aus 1.2 werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 1,5 cm ausgestanzt. Die Abschnitte werden auf die nichtabgedeckte Seite der Klebstoffschicht aus 1.1 aufgepreßt. Aus einer Polyterephthalsäureesterfolie einer Stärke von 15 µm (Deckfolie) werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 2 cm ausgeschnitten. Diese Folienabschnitte werden in einer geeigneten Montagemaschine zentrisch auf die Gelatinefolienstücke aufgebracht und mit der darunterliegenden Klebeschicht verklebt wobei gleichzeitig mittels einer Füllnadel 0,5 ml der Wirkstofflösung in den entstehenden Hohlraum zwischen Gelatinefolie und Deckfolie eingebracht wird. Nach Herausziehen der Füllnadel wird die Füllöffnung verschlossen und die Transdermalsysteme mit einem Durchmesser von 2 cm ausgestanzt.

2. Testosteronhaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem, in dem eine ölige Testosteronlösung in einem hydrophilen Polymer immobilisiert ist.

Abbildung 2 zeigt die, unter den Bedingungen wie in 1. beschrieben, in vitro Hautpermeation eines Matrixsystems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel. Es ist deutlich eine Lagtime von ca. 3 Stunden zu erkennen.

2.1. Herstellung der Klebstoffschicht wie in 1.1 beschrieben

2.2. Herstellung der Abdeckfolie mit Verankerungsschicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 3 g/m² resultiert.

2.3. Herstellung der Wirkstofflösung wie in 1.3 beschrieben

2.4. Herstellung der wirkstoffhaltigen hydrophilen

Polymerschicht 10 g Gelatine, 2,32 g Glycerin, 0,51 g Polysorbat 80 und 26 g Wasser werden bei ca 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8 g der Wirkstofflösung aus 2.2 werden bei 75°C in die Gelatinelösung einemulgiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein

Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 32 g/m² resultiert.

2.5. Herstellung der Transdermalsysteme

Auf die nicht abgedeckte Seite der Klebstoffschicht aus 2.1 wird die wirkstoffhaltige Gelatineschicht aufkaschiert. Die Klebstoffschicht der Abdeckfolie wiederum wird auf die Gelatineschicht aufkaschiert. Das nun 5-schichtige Laminat, bestehend aus Abdeckfolie, Verankerungsschicht, wirkstoffhaltiger Gelatineschicht, Klebstoffschicht und silikonisierter Polyesterfolie wird in einer geeigneten Stanz- oder Schneidvorrichtung zu Transdermalsystemen mit einem Durchmesser von z. B. 2 cm verarbeitet. Nach Entfernen der silikonisierten Polyesterfolie kann das System mit der druckempfindlichen Haftschrift auf die Haut aufgeklebt werden.

3. Glycerintrinitrathaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem bei dem eine ölige Glycerintrinitratlösung in eine Gelatineschicht inkorporiert und mit einer glycerintrinitrathaltigen Klebstoffschicht kombiniert wird.

3.1. Herstellung der glycerintrinitrathaltigen Klebstoffschicht.

Glycerintrinitrat wird in einer Lösung von Duro-Tak 2052 in einer Menge gelöst, daß eine 10%ige Konzentration in Bezug auf den Feststoffgehalt ergibt. Die

Lösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. silikonisierte Polyterephthalsäureesterfolie) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 50g/m² resultiert.

3.2. Herstellung der glycerinrinitrathaltigen Gelatine-schicht

10g Gelatine, 2,32g Glycerin, 0,51g Polysorbat 80 und 26g Wasser werden bei ca. 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8g einer handelsüblichen 10%igen Lösung von Glycerintrinitrat in Neutralöl werden bei 75°C in die Gelatinelösung einemulgiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 40g/m² resultiert.

3.3. Herstellung der Deckfolie mit Verankerungsschicht, wie 2.2.

3.4. Herstellung der Transdermalsysteme

Die Herstellung erfolgt wie unter 2.5 beschrieben.

4. Vergleichsbeispiel

Die Herstellung des Transdermalsystems erfolgt analog Beispiel 1 wobei die Lagtimeschicht fortgelassen wird.

Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:
 - a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4),und
 - d) eine Schutzschicht (5),dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.
2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.
3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.
4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.
5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1, 2) in Kontakt treten kann.
6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

7. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 μm , vorzugsweise 30 bis 100 μm beträgt.

9. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 μm , vorzugsweise 3 bis 100 μm beträgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß in frei wählbarer Reihenfolge eine Haftschrift (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschrift (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschrift (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

11. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
 - wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,
 - in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei

- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, **gekennzeichnet** durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial.

13. Transdermalsystem nach Anspruch 11 oder 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

14. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

15. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

16. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

17. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe

enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststoffolie oder ein Silikonpapier ist.

19. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

20. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

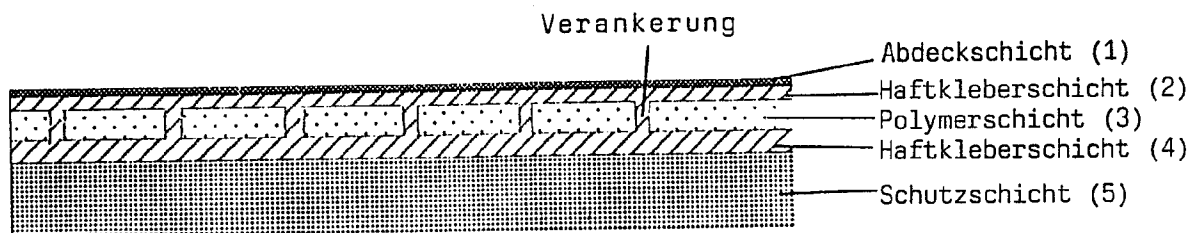
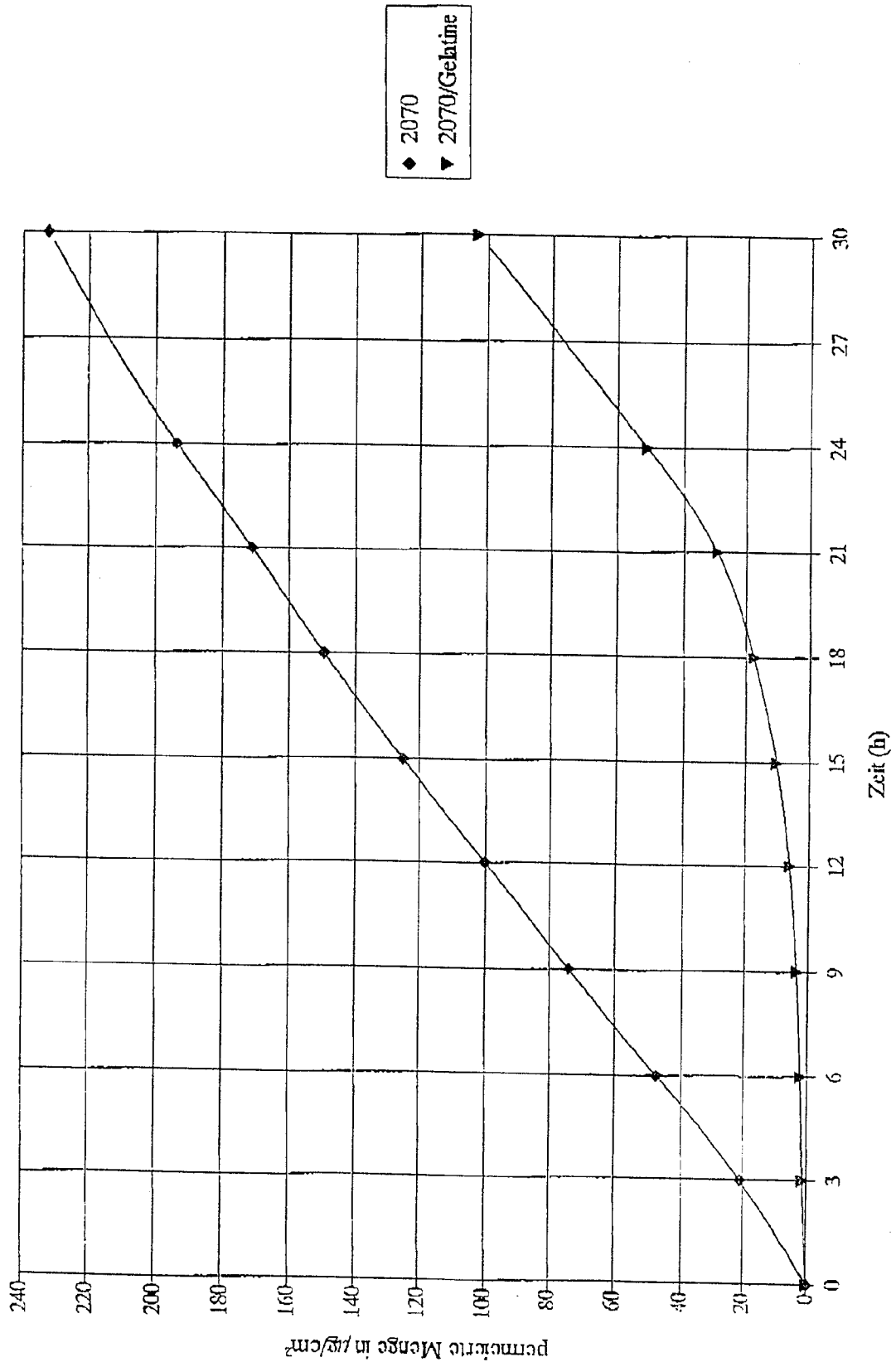
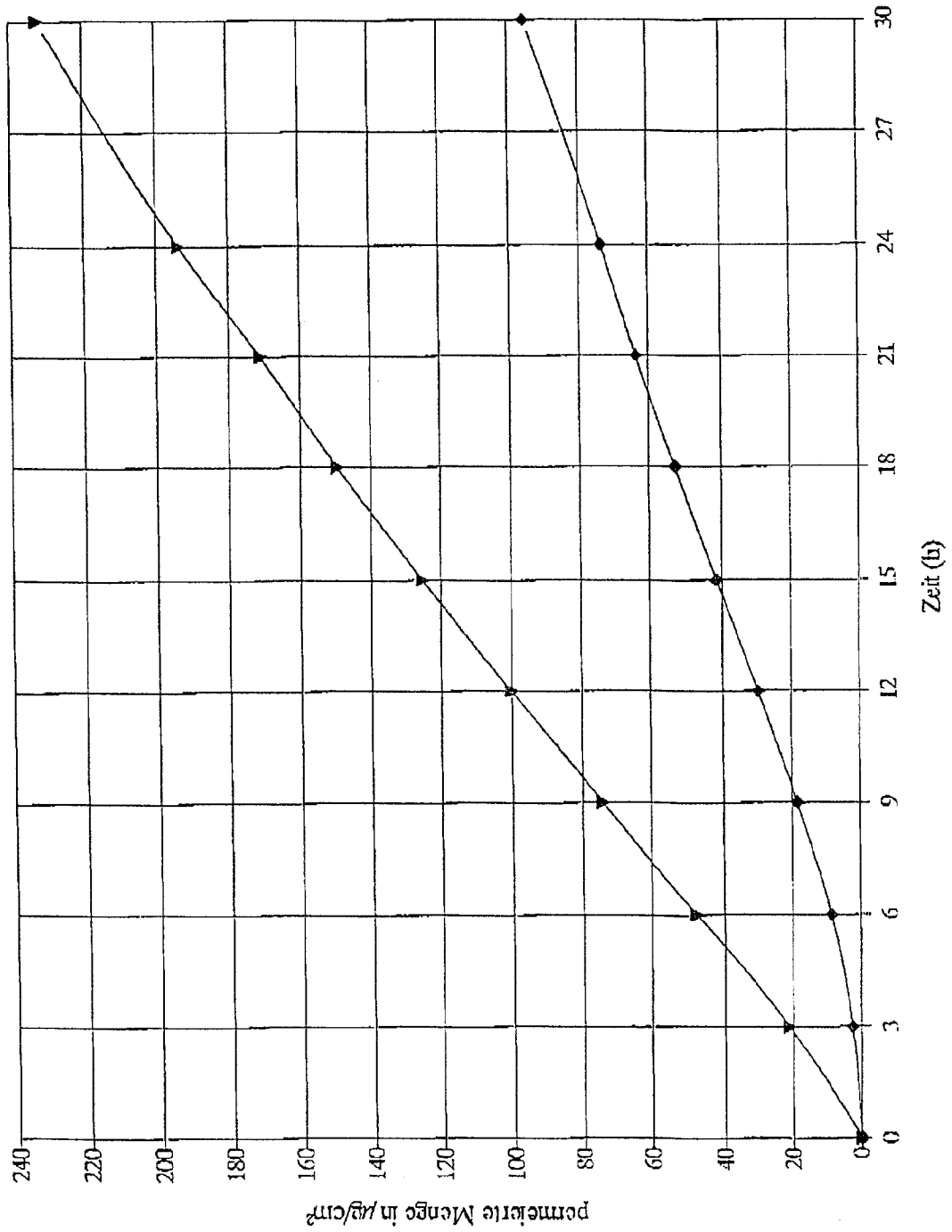


Abb. 1

In vitro Hautpermeation Testosteron Beispiel 1 vs. Vergleichsbeispiel



In vitro Hautpermeation Testosteron Beispiel 2 vs. Vergleichsbeispiel



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 89 07959 A (TUCKER MARK RUPERT ;TUCKER JOHN MARK (GB)) 8 September 1989 (1989-09-08) page 5, line 38 - page 6, line 29 page 11, line 1 - page 12, line 21; figures 1-7; example 1 page 15, line 7 - line 21 claims	1,3,4, 6-8, 10-16, 19,20
X	WO 95 24172 A (THERATECH INC) 14 September 1995 (1995-09-14) page 5, line 15 - page 6, line 21 page 15, line 35 - page 18, line 5 page 18, line 25 - page 19, line 16 page 14, line 12 - line 26; figures 1-4; examples 1-5 claims 2,26-35	1-4,6-9, 15,16,20

-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">10 September 1999</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">20/09/1999</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Epskamp, S</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03554

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 071 656 A (ZAFFARONI ALEJANDRO ET AL) 10 December 1991 (1991-12-10) column 2, line 57 - column 3, line 46 column 6, line 28 - column 8, line 14; figures 1-4 figures 7,13; examples 1-3 claims 1,2,9,18,19,23 ---	11-16, 18-20
X	DE 33 33 444 A (POHL BOSKAMP GMBH CHEM PHARMA) 11 April 1985 (1985-04-11) page 4, line 17 - page 5, line 16 page 6, line 6 - line 14 page 7, line 21 - line 32 claims; example ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	WO 98 00118 A (ALZA CORP) 8 January 1998 (1998-01-08) page 10, line 11 - page 12, line 2; figures 1,2A-C page 13, line 11 - line 21 claims 15-25; figure 3; example 1 ---	1,3,4, 6-8,10, 15,16, 18-20
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) page 3, line 5 - line 21 page 4, line 25 - page 5, line 1 page 6, line 4 - line 17 figure 1; examples 1,2 ---	1,3,6,7, 10, 15-17, 19,20
X	EP 0 208 395 A (EURO CELTIQUE SA) 14 January 1987 (1987-01-14) column 2, line 8 - line 20 column 2, line 49 - column 3, line 27 figure 1; examples 1,CLINICAL-TRIAL claims 1,5 ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	DE 195 17 145 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 28 November 1996 (1996-11-28) column 2, line 23 - line 43 column 3, line 4 - line 22; figure 1 claims 1-3,8; example ---	1,3,4, 6-8,15, 16,19,20
A	EP 0 227 836 A (TEIJIN LTD) 8 July 1987 (1987-07-08) page 5, line 5 - line 24 page 7, line 4 - page 8, line 29 REFERENCE EXAMPLES 1,2; Beispiel 1 claims 1-3,6 -----	1,2,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/03554

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03554

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8907959 A	08-09-1989	AT 105494 T	15-05-1994
		AU 618085 B	12-12-1991
		AU 3289589 A	22-09-1989
		DE 68915291 D	16-06-1994
		DE 68915291 T	01-09-1994
		EP 0336543 A	11-10-1989
		EP 0508979 A	21-10-1992
		ES 2052071 T	01-07-1994
		GB 2232892 A, B	02-01-1991
		IN 172748 A	20-11-1993
		JP 2716231 B	18-02-1998
		JP 3503636 T	15-08-1991
		KR 9709723 B	17-06-1997
		US 5254346 A	19-10-1993
WO 9524172 A	14-09-1995	AU 676430 B	06-03-1997
		AU 1831895 A	25-09-1995
		CA 2183083 A	14-09-1995
		CN 1143314 A	19-02-1997
		EP 0743842 A	27-11-1996
		JP 9509960 T	07-10-1997
		US 5626866 A	06-05-1997
		ZA 9501247 A	12-12-1995
US 5071656 A	10-12-1991	NONE	
DE 3333444 A	11-04-1985	NONE	
WO 9800118 A	08-01-1998	AU 3603597 A	21-01-1998
		EP 0909167 A	21-04-1999
EP 0186019 A	02-07-1986	AT 95430 T	15-10-1993
		AU 576650 B	01-09-1988
		AU 5146185 A	17-07-1986
		CA 1255592 A	13-06-1989
		CS 8509647 A	13-10-1989
		DD 243856 A	18-03-1987
		DE 3587616 D	11-11-1993
		DK 596085 A	23-06-1986
		FI 855124 A, B,	23-06-1986
		GR 853101 A	15-04-1986
		HR 920995 B	30-04-1999
		IE 60569 B	27-07-1994
		JP 1973905 C	27-09-1995
		JP 6104623 B	21-12-1994
		JP 61155321 A	15-07-1986
		PH 22931 A	24-01-1989
		PT 81751 A, B	02-01-1986
		SI 8512016 A	31-10-1996
US 4668232 A	26-05-1987		
YU 201685 A	31-08-1988		
EP 0208395 A	14-01-1987	AT 48762 T	15-01-1990
		JP 1931991 C	12-05-1995
		JP 6059316 B	10-08-1994
		JP 61265150 A	22-11-1986
DE 19517145 C	28-11-1996	AU 702710 B	04-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03554

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19517145 C		AU 5805096 A	29-11-1996
		BR 9608255 A	02-02-1999
		CA 2220358 A	14-11-1996
		CN 1183723 A	03-06-1998
		CZ 9703512 A	18-03-1998
		WO 9635427 A	14-11-1996
		EP 0825865 A	04-03-1998
		HU 9801130 A	28-08-1998
		NO 975140 A	10-11-1997
		NZ 308516 A	28-05-1999
		PL 323145 A	16-03-1998
		SK 149797 A	06-05-1998
		ZA 9603743 A	18-11-1996
EP 0227836 A	08-07-1987	JP 1705753 C	27-10-1992
		JP 3071406 B	13-11-1991
		JP 61293911 A	24-12-1986
		AU 587474 B	17-08-1989
		AU 5997586 A	30-01-1987
		DE 3683144 A	06-02-1992
		WO 8700046 A	15-01-1987
		US 4801458 A	31-01-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PLI/EP 99/03554

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 89 07959 A (TUCKER MARK RUPERT ; TUCKER JOHN MARK (GB)) 8. September 1989 (1989-09-08) Seite 5, Zeile 38 - Seite 6, Zeile 29 Seite 11, Zeile 1 - Seite 12, Zeile 21; Abbildungen 1-7; Beispiel 1 Seite 15, Zeile 7 - Zeile 21 Ansprüche ---	1, 3, 4, 6-8, 10-16, 19, 20
X	WO 95 24172 A (THERATECH INC) 14. September 1995 (1995-09-14) Seite 5, Zeile 15 - Seite 6, Zeile 21 Seite 15, Zeile 35 - Seite 18, Zeile 5 Seite 18, Zeile 25 - Seite 19, Zeile 16 Seite 14, Zeile 12 - Zeile 26; Abbildungen 1-4; Beispiele 1-5 Ansprüche 2, 26-35 ---	1-4, 6-9, 15, 16, 20
	-/-	

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>	<p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
10. September 1999	20/09/1999
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 071 656 A (ZAFFARONI ALEJANDRO ET AL) 10. Dezember 1991 (1991-12-10) Spalte 2, Zeile 57 - Spalte 3, Zeile 46 Spalte 6, Zeile 28 - Spalte 8, Zeile 14; Abbildungen 1-4 Abbildungen 7,13; Beispiele 1-3 Ansprüche 1,2,9,18,19,23</p>	<p>11-16, 18-20</p>
X	<p>DE 33 33 444 A (POHL BOSKAMP GMBH CHEM PHARMA) 11. April 1985 (1985-04-11) Seite 4, Zeile 17 - Seite 5, Zeile 16 Seite 6, Zeile 6 - Zeile 14 Seite 7, Zeile 21 - Zeile 32 Ansprüche; Beispiel</p>	<p>1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20</p>
X	<p>WO 98 00118 A (ALZA CORP) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Seite 10, Zeile 11 - Seite 12, Zeile 2; Abbildungen 1,2A-C Seite 13, Zeile 11 - Zeile 21 Ansprüche 15-25; Abbildung 3; Beispiel 1</p>	<p>1,3,4, 6-8,10, 15,16, 18-20</p>
X	<p>EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 21 Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 1 Seite 6, Zeile 4 - Zeile 17 Abbildung 1; Beispiele 1,2</p>	<p>1,3,6,7, 10, 15-17, 19,20</p>
X	<p>EP 0 208 395 A (EURO CELTIQUE SA) 14. Januar 1987 (1987-01-14) Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 20 Spalte 2, Zeile 49 - Spalte 3, Zeile 27 Abbildung 1; Beispiele 1,CLINICAL-TRIAL Ansprüche 1,5</p>	<p>1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20</p>
X	<p>DE 195 17 145 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 28. November 1996 (1996-11-28) Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 43 Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 22; Abbildung 1 Ansprüche 1-3,8; Beispiel</p>	<p>1,3,4, 6-8,15, 16,19,20</p>
A	<p>EP 0 227 836 A (TEIJIN LTD) 8. Juli 1987 (1987-07-08) Seite 5, Zeile 5 - Zeile 24 Seite 7, Zeile 4 - Seite 8, Zeile 29 REFERENCE EXAMPLES 1,2; Beispiel 1 Ansprüche 1-3,6</p>	<p>1,2,5</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 03554

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung an, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8907959 A	08-09-1989	AT 105494 T	15-05-1994
		AU 618085 B	12-12-1991
		AU 3289589 A	22-09-1989
		DE 68915291 D	16-06-1994
		DE 68915291 T	01-09-1994
		EP 0336543 A	11-10-1989
		EP 0508979 A	21-10-1992
		ES 2052071 T	01-07-1994
		GB 2232892 A,B	02-01-1991
		IN 172748 A	20-11-1993
		JP 2716231 B	18-02-1998
		JP 3503636 T	15-08-1991
		KR 9709723 B	17-06-1997
		US 5254346 A	19-10-1993
WO 9524172 A	14-09-1995	AU 676430 B	06-03-1997
		AU 1831895 A	25-09-1995
		CA 2183083 A	14-09-1995
		CN 1143314 A	19-02-1997
		EP 0743842 A	27-11-1996
		JP 9509960 T	07-10-1997
		US 5626866 A	06-05-1997
ZA 9501247 A	12-12-1995		
US 5071656 A	10-12-1991	KEINE	
DE 3333444 A	11-04-1985	KEINE	
WO 9800118 A	08-01-1998	AU 3603597 A	21-01-1998
		EP 0909167 A	21-04-1999
EP 0186019 A	02-07-1986	AT 95430 T	15-10-1993
		AU 576650 B	01-09-1988
		AU 5146185 A	17-07-1986
		CA 1255592 A	13-06-1989
		CS 8509647 A	13-10-1989
		DD 243856 A	18-03-1987
		DE 3587616 D	11-11-1993
		DK 596085 A	23-06-1986
		FI 855124 A,B,	23-06-1986
		GR 853101 A	15-04-1986
		HR 920995 B	30-04-1999
		IE 60569 B	27-07-1994
		JP 1973905 C	27-09-1995
		JP 6104623 B	21-12-1994
		JP 61155321 A	15-07-1986
		PH 22931 A	24-01-1989
		PT 81751 A,B	02-01-1986
SI 8512016 A	31-10-1996		
US 4668232 A	26-05-1987		
YU 201685 A	31-08-1988		
EP 0208395 A	14-01-1987	AT 48762 T	15-01-1990
		JP 1931991 C	12-05-1995
		JP 6059316 B	10-08-1994
		JP 61265150 A	22-11-1986
DE 19517145 C	28-11-1996	AU 702710 B	04-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19517145 C		AU 5805096 A	29-11-1996
		BR 9608255 A	02-02-1999
		CA 2220358 A	14-11-1996
		CN 1183723 A	03-06-1998
		CZ 9703512 A	18-03-1998
		WO 9635427 A	14-11-1996
		EP 0825865 A	04-03-1998
		HU 9801130 A	28-08-1998
		NO 975140 A	10-11-1997
		NZ 308516 A	28-05-1999
		PL 323145 A	16-03-1998
		SK 149797 A	06-05-1998
ZA 9603743 A	18-11-1996		
EP 0227836 A	08-07-1987	JP 1705753 C	27-10-1992
		JP 3071406 B	13-11-1991
		JP 61293911 A	24-12-1986
		AU 587474 B	17-08-1989
		AU 5997586 A	30-01-1987
		DE 3683144 A	06-02-1992
		WO 8700046 A	15-01-1987
		US 4801458 A	31-01-1989